

اندازه گیری پارامترهای آهن سرم در بیماران با فیبروز کبدی ناشی از ویروس هپاتیت ب، یک مطالعه مورد - شاهدهی

دکتر علیجان رجبعلی نیا^۱، دکتر دردی قوجق^۲، دکتر مهرداد کاشی فرد^۳

^۱ نویسنده مسئول: پزشک عمومی دانشگاه علوم پزشکی بابل E-mail: dqujeq@hotmail.com

^۲ دانشیار بیوشیمی بالینی ^۳ فوق تخصص گوارش و استادیار داخلی دانشگاه

چکیده

زمینه و هدف: عوامل زیادی بر روی ایجاد فیبروز کبدی دخالت دارند، یکی از این فاکتورها، ابتلا به هپاتیت ب است. هدف از انجام این پژوهش بررسی تغییرات پارامترهای آهن سرم در بیماران با فیبروز کبدی ناشی از ویروس هپاتیت ب بود.
روش کار: ۵۰ بیمار فیبروز کبدی با هپاتیت ویروسی ب و ۴۶ نفر کنترل، بدون ابتلا به فیبروز کبدی، طی سالهای ۱۳۸۲ الی ۱۳۸۳ وارد مطالعه و میزان آهن، TIBC و فریتین سرم با استفاده از کیت بیوشیمیایی استاندارد اندازه گیری شدند. برای مقایسه نتایج دو گروه از روش آماری Student t-test استفاده شد و با در نظر گرفتن مقدار $p < 0.05$ اختلاف دو گروه معنی دار تلقی شد.

یافته ها: مقدار فریتین در سرم بیماران فیبروز کبدی با هپاتیت ویروسی ب در مرد و زن به ترتیب $16/7 \pm 243/7$ و $13/9 \pm 238/7$ میکروگرم در لیتر در مقایسه با گروه کنترل مرد و زن به ترتیب $14/3 \pm 198/5$ و $14/3 \pm 182/7$ میکروگرم در لیتر افزایش داشت، اما مقدار آهن سرم و TIBC در دو گروه بیمار و کنترل اختلاف آماری معنی داری نداشتند.
نتیجه گیری: افزایش فریتین سرم با درجه شدت فیبروز کبدی ناشی از عفونت با هپاتیت ب ارتباط معنی دار و مستقیم داشت. بررسی تغییرات فریتین سرم در شناسایی فیبروز کبدی می تواند کمک کننده باشد.

واژه های کلیدی: فریتین، آهن، TIBC و فیبروز کبدی، هپاتیت B

پذیرش: ۸۷/۳/۲

دریافت: ۸۵/۱۱/۱۱

مقدمه

تحقیقات نشان داده است که بیماران مبتلا به کارسینومای هپاتو سلولار مقادیر سرمی بالای فریتین دارند [۱]. یکی از دلایل افزایش آهن سرم ابتلا به بیماری تالاسمی و یا انتقال خون است [۲]. فرمهای مختلف هپاتیت ویروسی ب در سالهای اخیر شناسایی و کشف شده است، در واقع هپاتیت ب، عفونت ویروسی است که بافت کبد را درگیر می کند. فیبروز کبدی، عارضه ای است که در آن تخریب بافت کبد دیده می شود [۳]. مشخص شده است که بین مقدار متوسط آهن سرم در بیماران با هپاتیت ب و سیروز کبدی و گروه کنترل تفاوتی وجود ندارد، اما مقدار

ترانسفرین و TIBC در بین افراد مبتلا به سیروز کبدی نسبت به گروه کنترل پایین تر است [۵]. اختلال متابولیسم آهن در اطفالی که مبتلا به هپاتیت ب باشند، گزارش نشده است [۶، ۷].
افزایش آهن در انواع هپاتیت و غالباً در بیماران مبتلا به هپاتیت ویروسی ب مشاهده می شود [۸]. در تعداد ۶۷ بیمار مبتلا به هموکروماتوز مطالعات بیوشیمیایی، کلینیکی و بافت شناسی نشان داد که حدود ۸۵٪ مبتلا به سیروز بودند [۹]. در یک پژوهش دیگر تعداد ۳۸ نفر از بیماران مبتلا به هپاتیت ب مزمن انتخاب شدند و روزانه مقدار ۱۰۰ میلی گرم از لامی و دین به آنان تجویز شد، مشخص گردید که لامی

ودین می تواند میزان فریتین سرم را در بیماران مبتلا به هپاتیت ب کاهش دهد [۱۰].

دوره نهفتگی هپاتیت ب، حدود ۱ تا ۶ ماه است و متوسط زمان آن ۲-۲/۵ ماه می باشد [۱۰]. رابطه بین فیروز کبدی و آهن سرم در هپاتیت C مورد بررسی قرار گرفته است و نشان داده شده است که شدت هپاتیت به جراحی کبد و سن بیمار در زمان بیوپسی بستگی دارد [۱۱]. هاپیر انسولینی در هپاتیت مزمن ب روی می دهد [۱۲]. در حال حاضر مارکر آزمایشگاهی مناسب برای بررسی ایجاد، پیشرفت فیروز و تعیین وسعت آن وجود ندارد و هنوز هم روش بیوپسی کبد معتبر ترین راه برای تعیین وسعت فیروز کبدی است، اما بیوپسی کبد روشی تهاجمی و پرهزینه برای بیماران است. لذا ضرورت دارد از روش آزمایشگاهی غیر تهاجمی در تشخیص فیروز کبدی کمک گرفته شود. در این پژوهش به موازات بیوپسی و بررسی های میکرو سکویی، بررسی تغییرات شاخص های بیوشیمیایی مورد نظر بود، تا از روش های آزمایشگاهی غیر تهاجمی در تشخیص فیروز کبد کمک گرفته شود. هدف این مطالعه اندازه گیری پارامترهای آهن، فریتین و TIBC سرم در بیماران با فیروز کبدی ناشی از ویروس هپاتیت ب است.

روش کار

این مطالعه به روش مورد-شاهدی انجام شد. تجهیزات مورد استفاده: اسپکتروفتومتر مدل سیسیل CE ۱۰۲۰، سانتیفریوژ مدل کلمنت ۲۰۰۰، ورتکس مکانیکی بود. کیت های اندازه گیری آهن و TIBC و مواد شیمیایی و بافرها از شرکت های شیمیایی تهیه شد. تعداد بیماران ۵۰ نفر و تعداد کنترل ۲۶ نفر بودند. بیماران مراجعه کننده به بیمارستان شهید یحیی نژاد و بیمارستان شهید بهشتی بودند. تعداد بیماران خانم، ۱۸ نفر و ۳۲ نفر مرد بود. گروه کنترل از نظر جنس و سن همسان با گروه بیمار بود. از بیماران رضایت نامه اخذ شد.

برای هر بیمار بیوپسی کبد به همراه آزمایش های بیوشیمیایی، اندازه گیری آهن، فریتین و TIBC سرم انجام گرفت. بیوپسی کبد شامل قطعه ای بافت سوزنی بطول ۱ و قطر ۱/۰ سانتی متر به رنگ زرد صورتی با قوام شکننده بود. در آزمایش ریزبینی، نواری از نسج کبد با تقریباً هفت فضای پورت و تغییرات میکروسکوپی آن در بررسی های میکروسکوپی مشاهده شد. برای بررسی ابتلا به هپاتیت ب، نمونه آزمایش های ایمونولوژیکی بیماران بررسی شد. برای ارزیابی درجه شدت فیروز کبدی و تعیین درجه بندی آن از معیار استاندارد Knodelt استفاده شد.

معیارهای خروج از مطالعه دریافت فرآورده های آهن و یا داشتن بیماری هایی که خود از دسته بیماریهای ذخیره ای ناشی از آهن محسوب می شوند نظیر هموسیدروز و تالاسمی ماژور و یا بیماری زمینه ای داشتند، بود.

اندازه گیری آهن سرم توسط کیت استاندارد انجام شد، جذب لوله ها در طول موج ۵۶۲ نانومتر قرائت شد. برای اندازه گیری فریتین سرم از روش کرو ماتوگرافی و الکتروفورز برای جدا سازی استفاده شد، سپس در طول موج ۲۸۰ نانومتر جذب نوری توسط اسپکتروفتومتر قرائت و غلظت فریتین محاسبه شد.

مقادیر برحسب $Mean \pm SD$ ارائه شدند و برای مقایسه نتایج بیماران گروه کنترل از آزمون آماری student t-test استفاده شد و برای اختلاف دو گروه مورد مطالعه مقدار $p < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

هر دو گروه از نظر جنس و سن همسان سازی شدند. میانگین سن زنان 34.5 ± 3.5 سال و 36.5 ± 1.5 سال در آقایان بود. مدت زمان ابتلا به بیماری در خانم ها 3.5 ± 1.4 سال، آقایان 2.7 ± 2.1 سال بود.

مقدار میانگین TIBC در مردان گروه مبتلا به فیروز کبدی ناشی از هپاتیت ب برابر با $246/7 \pm 18/9$

بحث

یافته های پژوهش حاضر نشان می دهد که مقدار میانگین TIBC در افراد مبتلا به فیروز کبدی ناشی از هپاتیت ب نسبت به افراد کنترل بالاتر است، اما اختلاف دو گروه از نظر آماری معنی دار نبود ($p > 0.05$). همچنین نتایج نشان می دهند که اختلاف مقدار میانگین TIBC در بین گروه زنان و مردان نیز از نظر آماری معنی دار نیست. این یافته ها با گزارش سایر محققان که اختلاف بین مقدار میانگین TIBC را در دو گروه کنترل و بیمار مبتلا به فیروز کبدی بسیار کم گزارش داده اند، منطبق و قابل مقایسه است [۴،۳]. بنابراین مقدار میانگین TIBC برای تشخیص بیماری فیروز کبدی قابل استفاده نمی باشند. مقدار میانگین آهن سرم در گروه بیمار نسبت به گروه کنترل پایین تر است، اما این اختلاف از نظر آماری معنی دار نمی باشد و نتایج دو گروه با هم، قابل مقایسه است ($P > 0.05$). مقدار فریتین سرم در افراد مبتلا به فیروز کبدی نسبت به افراد کنترل بدون ابتلا به فیروز کبدی ناشی از هپاتیت ب بالاتر است و از نظر آماری معنی دار می باشد ($p < 0.05$). این نتایج با یافته های سایر محققان منطبق و قابل مقایسه است [۶،۵].

یافته های پژوهش حاضر نشان می دهند که رابطه بین فریتین سرم و ابتلا به فیروز کبدی ناشی از هپاتیت ب بطور مستقیم و مثبت است، همانگونه که در نمودار یک نشان داده شده است مقدار r برابر با $+0.68$ است. مثبت بودن r نمودار نشان دهنده همبستگی مستقیم بین میانگین فریتین سرم و درجه شدت فیروز کبدی است. بطوریکه با افزایش شدت فیروز کبدی به موازات مقدار میانگین فری تین سرم نیز افزایش می یابد. نتایج بدست آمده از این مطالعه مشابه گزارش سایر محققان که مقدار فریتین سرم در بیماران فیروز کبدی افزایش می یابد، هماهنگ و منطبق است [۴،۳،۱]. همانطوریکه یافته های حاصل از این پژوهش نشان می دهند، مقدار آهن و TIBC سرم در گروه بیماران مبتلا به فیروز کبدی ناشی از هپاتیت ب و گروه کنترل اختلاف قابل توجهی ندارند، بنابراین این دو شاخص

و در گروه کنترل برابر با $19/6 \pm 239/4$ میکروگرم در لیتر بود.

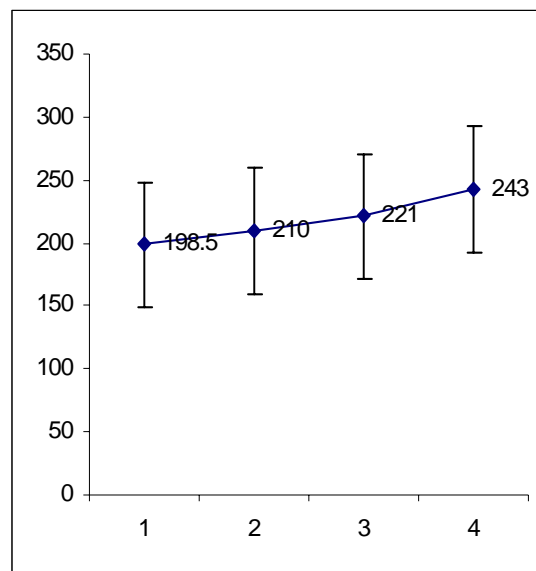
مقدار میانگین TIBC در گروه زنان مبتلا به فیروز کبدی ناشی از هپاتیت ب برابر با $17/4 \pm 237/6$ و در گروه کنترل برابر با $16/5 \pm 244/5$ میکروگرم در لیتر بود.

مقدار میانگین آهن سرم در مردان گروه مبتلا به فیروز کبدی برابر با $8/7 \pm 83/4$ و در گروه کنترل برابر با $9/3 \pm 94/7$ میکروگرم در لیتر بود.

مقدار میانگین آهن سرم در زنان گروه مبتلا $7/4 \pm 69/3$ و در گروه کنترل برابر با $3/3 \pm 73/4$ میکروگرم در لیتر بود.

میانگین فریتین سرم در مردان گروه مبتلا برابر با $16/7 \pm 243/7$ و در گروه کنترل برابر با $3/3 \pm 14/3$ $198/5 \pm$ میکروگرم در لیتر بود.

مقدار میانگین فریتین در زنان گروه مبتلا برابر با $1/9 \pm 182/7$ و در کنترل برابر با $3/3 \pm 183/4$ میکروگرم در لیتر بود. در نمودار ۱ رابطه بین درجه شدت فیروز کبدی بر اساس معیار استاندارد Knodell t و مقدار فریتین سرم نشان داده شده است ($r = 0.68$).



نمودار ۱. رابطه بین درجه شدت ابتلا به فیروز کبدی و میانگین فریتین سرم ($r = +0.68$)

نتیجه گیری

مقدار فریتین سرم در افراد مبتلا به فیروز کبدی ناشی از هپاتیت ب در مقایسه با گروه کنترل بالاتر بود و با درجه شدت بیماری فیروز کبدی نیز هماهنگی داشت. یافته های پژوهش حاضر نشان داد که اندازه گیری فریتین سرم می تواند در افراد مبتلا به فیروز کبدی ناشی از هپاتیت ب به عنوان شاخص کمک کننده در تشخیص فیروز استفاده شود.

بیوشیمیایی برای تشخیص بیماری فیروز کبدی قابل استفاده نمی باشند. اما شاخص فریتین سرم در گروه بیماران مبتلا به فیروز کبدی نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری، دارد لذا می تواند به عنوان شاخص کمک کننده در تشخیص فیروز کبدی در نظر گرفته شود [۸،۷،۴]. محدودیت این تحقیق تعداد کم بیماران مورد مطالعه بود که به دلیل مشکلات تامین هزینه تحقیق بود.

References

- 1- Huang CW, Bai L, Cai JJ, Guo W, Lan L. Relationship of serum iron and ferritin with the indicator for hepatic fibrosis. *Diyi Junyidaxue Xuebao*. 2003; 23(5): 466-468.
- 2- Lao TT, Tse KY, Chan LY, Tam KF, Fong HO L. HBSAg carrier status and the association between gestational diabetes with increased serum ferritin concentration in Chinese women. *Diabetes Care* 2003; 26: 3011-3016.
- 3- Bayraktar Y, Koseoglu T, Temizer A, Kayha B, Vanthiel DH, Uzunalimoglu B. Relationship between the serum alanine transferase level at the interferon treatment and histologic in wild- type and precore mutant hepatitis B virus infection *J Viral Hepat*. 1996; 3(3): 137-142.
- 4- Bayraktar Y, Koseoglu T, Sommer C, Kayhan B, Mizer A, Uzunalimoglu B, De maria N, Vanthiel DH. The use of deferoxamine infusions to enhance the response rate to interferon-alpha treatment of chronic viral hepatitis. *J Viral Hepat*. 1996; 3(3): 129-135.
- 5- Jurczyk K, Wawrzynowicz M, Broron Z. Serum iron parameters inpatients with alcoholic and cirrhosis and hepatitis. *Med. Sci Monit*. 2001; 7(5): 962-965.
- 6- Chen H, Weng L. Comparison on efficacy in treating liver fibrosis of hepatitis B between astragalus polygonum anti-fibrosis detection and jinshuibao capsula. *Zhongyuo zhong xi yo jie he za zhi*, 2000; 20(40): 255-257.
- 7- Chrobot A, Chrobot AM, Szaflarska A. Assessment of iron metabolism in children with chronic hepatitis B prognostic factor in interferon alpha. *Med. Sci monit*. 2002; 8(40): cr269-273.
- 8- Piperno A, Vergani A, Malosio, Parma L, Fossati L, Ricci A, Boari G, Mancina G. Hepatic iron overload in patients with chronic viral hepatic role of HFE gene mutations. *Hepatology* 1998; 28(4): 1105-1109.
- 9- Conte D, Piperno A, Mandelli C, Fargion S, Cesana M, Brunelli A, Ferrario L, Velio P, Zaramella MG, Tiribelli C. Clinical ,biochemical and histological features of primary haemochromatosis. A report of 67 cases. *Liver*, 1986; 65 (5): 310-315.
- 10- Liu ZW, Han QY, Zhang N, Kang W. Sequential changes of serum ferritin levels and their significance in lamivudine treated patients with chronic hepatitis B, *World J Gastroenterol*. 2004; 10(7): 972-6.
- 11- Lin TJ, Liao LY, Lin SY, Lin Cl, Chang Ta: Influence of iron on the severity of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2006, 14, 12(30): 4897-901.
- 12- Mohammad Alizadeh AH, Fallahian F, Alavian SM: Insulin resistance in chronic hepatitis B and C. *Indian J Gastroenterol* 2006, 25 (6): 286-289.